

学位授与番号：甲 9 9 2 号

氏 名：岡部 匡裕

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 27 年 6 月 10 日

学位論文名：

ポドサイト傷害によって増加する腎内アンジオテンシンⅡは尿路閉塞によって減少する

主論文名：

Unilateral ureteral obstruction attenuates intrarenal angiotensin II generation induced by podocyte injury.

（ポドサイト傷害によって増加する腎内アンジオテンシンⅡは尿路閉塞によって減少する）

学位審査委員長：教授 本郷賢一

学位審査委員：教授 南沢享 教授 穎川晋

論 文 要 旨

論文提出者名	岡部 匡裕	指導教授名	横尾 隆
主論文題名			
Unilateral ureteral obstruction attenuates intrarenal angiotensin II generation induced by podocyte injury			
(ポドサイト傷害によって増加する腎内アンジオテンシン II は尿管閉塞によって減少する)			
Okabe M, Miyazaki Y, Niimura F, Pastan I, Nishiyama A, Yokoo T, Ichikawa I, Matsusaka T.			
<i>American Journal of Physiology Renal Physiology</i> , 2015 Feb 11 e-pub, doi: 10.1152/ajprenal.00444.2014.			
<p>慢性腎臓病において、腎内レニン-アンジオテンシン系は活性化している。以前、我々は腎内アンジオテンシン II が糸球体で濾過された肝由来のアンジオテンシノーゲンから合成されること、ならびにポドサイト傷害がアンジオテンシノーゲンの尿管腔への流入を増加させ、アンジオテンシン II 生成が増加することを示した。本研究で、我々は、ポドサイト傷害を起こした腎臓において、尿管閉塞による糸球体濾過遮断が腎内アンジオテンシン II 生成にどのような影響をもたらすかを2つの実験系で観察した。尿管閉塞はタンパク尿のない腎臓において、レニン-アンジオテンシン系を賦活化することが知られている。hCD25 を発現するトランスジェニックマウス (NEP25 マウス) に 1.25 あるいは 10 ng/g BW の LMB2 (hCD25 標的イムノトキシン) を投与し、翌日に片側尿管結紮術を施行、それぞれ 7 日後あるいは 4 日後に安楽死させた。どちらの実験系の免疫染色ならびにウエスタン解析においても、無処置の野生型マウス腎と比べ、腎内アンジオテンシノーゲンが非閉塞腎で増加していた。しかしながら、閉塞腎においては腎内アンジオテンシノーゲンが著明に減少していた。腎内アンジオテンシン II は無処置の野生型マウス腎と比べて、非閉塞腎で増加していたが (各々 248±83 対 106±21 および 298±185 対 64.8±20 fmol/g kidney)、この増加は閉塞腎では抑制されていた (各々 161±75 および 113±34 fmol/g kidney)。このパターンは、ポドサイト傷害のない腎臓へ尿管閉塞を施した際に予想される結果と真逆のものであった。本研究により、ポドサイト傷害時において、腎内で増加しているアンジオテンシン II の主要なソースは、糸球体で濾過されたアンジオテンシノーゲンであることが示唆された。</p>			

論文審査の結果の要旨

岡部匡裕氏の学位申請論文は主論文1編よりなり、タイトルは「Unilateral ureteral obstruction attenuates intrarenal angiotensin II generation induced by podocyte injury」、日本語では「ポドサイト傷害によって増加する腎内アンジオテンシン II は尿路閉塞によって減少する」と題され、2015年に American Journal of Physiology - Renal Physiology 誌に発表された。同誌のインパクトファクターは2013年で3.300である。指導教官は、腎臓・高血圧内科の横尾隆教授である。以下、学位申請論文の要旨と審査委員会における審査結果を記載する。

岡部氏らは、慢性腎臓病で活性化されている腎内レニン・アンジオテンシン系（RAS）に着目し、ポドサイト傷害を起こした腎臓において、尿管閉塞による糸球体濾過遮断が腎内アンジオテンシン II 産生にどのような影響をもたらすかを検討している。ポドサイト傷害を誘導可能な NEP25 マウスを用いて、リコンビナントイムノトキシンである LMB2 投与によりポドサイト傷害を誘導した後に片側尿管閉塞（UUO）手術を行い、閉塞腎における腎内 RAS の動態につき、対側の非閉塞腎及び未手術の野生型マウスを対照として検討した。野生型マウス腎に比しポドサイト傷害後の非閉塞腎で増加していた腎内アンジオテンシノーゲンは、閉塞腎では著明に減少していた。また、ポドサイト傷害後の非閉塞腎で増加していた腎内アンジオテンシン II も閉塞腎では有意に抑制されていた。本研究結果より、ポドサイト傷害時に増加している腎内アンジオテンシン II の主要なソースは糸球体にて濾過されたアンジオテンシノーゲンであると結論している。

平成 27 年 5 月 30 日、颯川晋教授、南沢享教授ご臨席のもと公開学位審査会が開催されました。岡部氏による研究内容発表に続いて質疑応答が行われ、以下の質問があった。

- 1) 閉塞腎においてアンジオテンシノーゲンが低下するのは糸球体濾過の低下のみで説明出来るのか？アンジオテンシノーゲンが分解される可能性はないのか？
- 2) 閉塞腎におけるアンジオテンシン II 低下とレニン・ACE との関連は？
- 3) 非閉塞腎におけるアンジオテンシン II 上昇とレニン・ACE mRNA の発現が一致しないが？腎内レニン活性は測定しているか？
- 4) ポドサイト傷害がない場合の UUO 手術による組織 RAS の変化はどうか？

- 5) NEP25 マウスでのポドサイト傷害はネフローゼ症候群モデルで良いのか？臨床病型との関連はどうか？
- 6) アンジオテンシノーゲン上昇から腎内アンジオテンシン II 増加により腎障害が進行する悪循環の臨床的意義は？
- 7) 閉塞腎と非閉塞腎で hCD25 染色のみで障害の程度が同じと考えて良いのか？
- 8) 実験#1 と実験#2 で尿細管障害の程度が異なるとあるが、その根拠は？
- 9) NEP25 マウスにおいて UUO 手術施行群と非施行群で腎機能に差はあるのか？
- 10) 閉塞腎で糸球体形態が保たれていたというが、機能的にも保たれるのか？
- 11) UUO 手術モデルでは、多くのサイトカインが活性化されるとされているが、今回の結果に影響を及ぼしていないのか？

岡部氏はこれらの質問に的確に回答し、有用な議論がなされた。その後、颯川教授、南沢教授と慎重に審議した結果、本研究はネフローゼ腎で増加しているアンジオテンシン II の主要なソースは糸球体にて濾過されたアンジオテンシノーゲンであり、これが病態形成に関わっていることを示した研究であり、学位を授与するに十分な価値があると判断した。